

# Epigenetik pada Alergi Susu Sapi

Risa Vera,<sup>1</sup> Irfannuddin,<sup>2</sup> Eddy Mart Salim,<sup>1</sup> Ariesti Karmila<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Sains Biomedik, Program Doktor, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

<sup>2</sup>Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang

Alergi susu sapi dipengaruhi oleh dua faktor utama, yaitu predisposisi genetik dan faktor lingkungan. Interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan mencetuskan terjadinya alergi susu sapi diperantarai oleh mekanisme epigenetik. Faktor lingkungan selama masa prenatal maupun postnatal dapat memengaruhi program epigenetik pada masa awal perkembangan sistem imun. Faktor lingkungan, seperti paparan terhadap mikroba, faktor diet pada ibu dan anak serta mikrobiota pada saluran cerna memengaruhi proses imunitas di masa yang akan datang dan berperan penting dalam perkembangan penyakit alergi. **Sari Pediatri** 2025;26(6):399-404

**Kata kunci:** alergi, susu sapi, risiko, epigenetik

# Epigenetic in Cow Milk Allergy

Risa Vera,<sup>1</sup> Irfannuddin,<sup>2</sup> Eddy Mart Salim,<sup>1</sup> Ariesti Karmila<sup>3</sup>

Cow's milk allergy is influenced by two main factors: genetic predisposition and environmental factors. The interaction between genetic and environmental factors triggers the occurrence of cow's milk allergy mediated by epigenetic mechanisms. Environmental factors during the prenatal and postnatal periods can influence epigenetic programming in the early development of immune system. Environmental factors such as exposure to microbes, dietary factors in both mothers and children, and gut microbiota colonies affect future immunity and play an important role in the development of allergic diseases. **Sari Pediatri** 2025;26(6):399-404

**Keyword:** allergy, cow milk, risk, epigenetic

---

**Alamat korespondensi:** Irfannuddin, Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Jalan Dokter Muhammad Ali, Sekip Jaya, Kec. Kemuning, Kota Palembang, Sumatera Selatan, Email: [irfan.md@unsri.ac.id](mailto:irfan.md@unsri.ac.id)

**A**lergi makanan, terutama alergi susu sapi, semakin umum di kalangan anak-anak dan menjadi tantangan kesehatan yang signifikan. Penelitian menunjukkan bahwa baik faktor genetik maupun lingkungan berperan dalam perkembangan alergi ini. Secara khusus, mekanisme epigenetik yang mencakup perubahan ekspresi gen tanpa merubah urutan DNA menjadi kunci dalam memahami bagaimana faktor lingkungan, seperti diet dan paparan mikroba, dapat memengaruhi sistem imun anak. Epigenetik diperantarai oleh tiga mekanisme yaitu metilasi DNA, modifikasi histon dan aktivasi mikroRNA (miRNA). Dengan memahami peran epigenetik dalam alergi susu sapi, kita dapat mengidentifikasi strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih efektif.<sup>1,2</sup> Tinjauan ini bertujuan untuk mengeksplorasi hubungan antara epigenetik dan alergi susu sapi, serta mengidentifikasi kesenjangan penelitian yang perlu diisi dalam bidang ini.

## Metilasi DNA

Metilasi DNA adalah proses penambahan grup metil pada gugus sitosin dan membentuk *5-methylcytosine* yang diperantarai oleh enzim DNA *methyltransferase* (DNMTs). Genom pada mamalia umumnya mengalami metilasi pada sekuens *Cytocine-Phosphate-Guanine* (CPG) *dinucleotide* dan pada area yang kaya akan ikatan *Cytocine-Guanine* (CG), yang dikenal dengan istilah *CPG islands*. Hipermetilasi pada *CPG islands* akan menyebabkan penurunan ekspresi gen dan menghambat faktor transkripsi berikatan dengan DNA, dan sebaliknya hipometilasi akan meningkatkan ekspresi gen. Pada kasus alergi, perubahan status metilasi DNA memengaruhi diferensiasi sel Th dari sel Th *naive* CD4+ menjadi populasi sel Th *mature* seperti Th1, Th2, Th9, Th17 dan sel Treg. Perubahan tersebut terutama ditemukan pada lokus yang mengoding faktor transkripsi, seperti GATA3, ROR $\gamma$ t, TBX21, and FOXP3. *Naive* CD4+ mengaktifasi protein STAT6 menjadi berikatan dengan lokus gen GATA3 dan memicu diferensiasi sel Th2. Diferensiasi pada sel Th2 merupakan ciri utama pada proses terjadinya penyakit alergi.<sup>1</sup>

## Modifikasi Histon

Modifikasi histon dapat dilakukan dengan berbagai cara, yaitu fosforilasi, ubikuinasi, asetilasi dan metilasi. Asetilasi dan metilasi merupakan metode yang paling sering dipelajari dan berhubungan erat dengan sifat ekspresi gen. Asetilasi histon dipengaruhi oleh enzim *histone acetyltransferases* (HATs) dan *histone deacetylase* (HDACs). Penelitian mengenai modifikasi histon pada tikus percobaan menunjukkan bahwa tikus dengan kondisi alergi ditemukan penurunan presentase Th1, Th17 dan Treg dibandingkan dengan tikus yang tidak mengalami alergi. Kondisi ini akan menyebabkan penurunan asetilasi pada histon H3/H4 pada lokus RoR $\gamma$ t, Tbx21, dan IL-10 sel CD4+.<sup>3</sup> Peningkatan metilasi pada gen H3K9 dan H3K27 pada lokus IFN $\gamma$  berhubungan dengan diferensiasi sel Th1, sedangkan demetilasi pada H3K9 dan metilasi pada H3K24 berhubungan dengan diferensiasi sel Th2. Proses diferensiasi sel Th2 juga dipicu oleh fosforilasi STAT6 dan GATA3. *Histone methyltransferases* (HMTs) dan *histone demethylases* (HDMs) berperan sebagai enzim yang mengontrol keseimbangan pada metilasi histon.<sup>1</sup>

## mikroRNA (miRNA)

mikroRNA terlibat dalam proses regulasi gen *post transcriptional* melalui interaksi antara miRNA dan mRNA target. Proses transkripsi miRNA dari dsDNA diperantarai oleh enzim RNA polymerase II dan RNase III dan terjadi pada nukleus dan sitoplasma. Untuk meningkatkan fungsinya, miRNA akan bergabung membentuk *RNA induced silencing complex*, yang berperan memandu miRNA menuju ke mRNA target dan menyebabkan mode *silencing* pada mRNA target. Proses *silencing* ini menyebabkan degradasi, blokade maupun *cleavage* pada ikatan molekul mRNA.<sup>1,2,3</sup>

## Peran Epigenetik pada Alergi Susu Sapi

Regulasi epigenetik terhadap aktivasi sel mast dipengaruhi oleh asetilasi histon dan perubahan metilasi DNA pada gen sitokin IFN- $\gamma$ , IL-4 dan IL-5 dan *Forkhead box protein 3* (FOXP3), miRNA menyebabkan alergi susu sapi melalui peran miR-193a-5p pada proses sintesis protein dan ekspresi gen IL-4 serta peran miR21, miR-

29b, miR-148a, and miR-155 terhadap ekspresi FOXP3 dan perkembangan Treg. Pada penderita dengan alergi susu sapi aktif, metilasi pada FOXP3 lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok alergi susu sapi toleran dan kelompok kontrol serta ditemukan peningkatan demetilasi yang bermakna pada *Treg-specific demethylated region* pada FOXP3.<sup>4</sup>

Beberapa faktor lingkungan dapat menyebabkan modifikasi epigenetik yang dapat menjadi faktor risiko maupun faktor protektif terhadap alergi susu sapi. Asupan makanan pada masa kehamilan dan menyusui, pola pemberian makan pada masa-masa awal kehidupan serta suplementasi beberapa nutrisi tertentu seperti asam lemak, vitamin D, asam folat, prebiotik dan probiotik serta kontak dengan lingkungan peternakan memengaruhi mekanisme epigenetik.<sup>1-3</sup>

### ***Raw milk dan Farm effect***

Konsumsi susu yang berasal dari peternakan meningkatkan kadar Treg dan menurunkan kadar IgE dalam darah, selain itu dijumpai pula peningkatan demetilasi pada gen FOXP3 dan peningkatan jumlah sel T. Anak yang mengonsumsi *raw milk* dan *farm milk* memiliki kadar IFN $\gamma$  yang lebih tinggi dan kadar IgE yang lebih rendah sehingga dapat disimpulkan bahwa konsumsi *raw milk* dapat menurunkan risiko alergi.<sup>5</sup> Binatang percobaan yang diberikan *raw milk* mengalami peningkatan asetilasi histon pada FOXP3 dan penurunan asetilasi histon pada gen Th2 jika dibandingkan dengan kelompok *processed milk*, pada kelompok *raw milk* terdapat perbaikan gejala alergi makanan. Konsumsi *raw milk* memiliki efek protektif terhadap alergi dengan meningkatkan demetilasi pada FOXP3 dan menginduksi diferensiasi sel Treg. Kandungan miRNA pada susu seperti miR-155, miR-148a dan miR-21 memicu diferensiasi Treg FOXP3. Asetilasi histon H4 pada gen yang berhubungan dengan CD4+, yaitu GATA3, IL-4, IL-5, IL-13, T-bet, FOXP3, IL-10 IL-17 dan ROR $\gamma$  meningkat pada kelompok yang diberikan *raw milk*.<sup>3</sup>

Anak yang dibesarkan di lingkungan peternakan lebih jarang menderita penyakit alergi khususnya asma. Kontak dengan hewan peternakan, kontak dengan debu rumah (*dust house*) yang ada di lingkungan peternakan dan konsumsi *raw milk* merupakan faktor protektif terhadap kejadian asma dan penyakit alergi lainnya.

Onset paparan terhadap lingkungan peternakan juga berpengaruh terhadap efek protektif, dilaporkan bahwa efek protektif paling kuat jika anak telah terpapar dengan lingkungan peternakan sejak dalam kandungan dan selama satu tahun pertama kehidupan.<sup>5,6</sup>

Penelitian mengenai efek protektif lingkungan peternakan (*farm effect*) terhadap *epigenome* melaporkan bahwa metilasi DNA pada bagian *promoter* sel CD14 pada plasenta ibu yang tinggal di peternakan lebih rendah dibandingkan dengan ibu yang tinggal bukan di lingkungan peternakan. Paparan lingkungan peternakan selama masa prenatal meningkatkan ekspresi gen Toll-like receptors (TLR) 5, TLR 7, TLR 8 dan TLR 9 pada saat lahir dan peningkatan ekspresi gen TLR2 dan TLR 4 pada usia sekolah. Paparan lingkungan peternakan pada ibu hamil meningkatkan kadar sel Treg pada tali pusat bayi, menurunkan kadar sitokin Th2 serta demetilasi pada *promoter* gen FOXP3.<sup>7</sup> Farm effect memengaruhi *epigenome* diperkuat oleh hasil penelitian yang melaporkan hipermetilasi gen yang mengatur regulasi IgE dan gen yang mengatur diferensiasi sel Th2 pada kelompok anak petani jika dibandingkan dengan kelompok bukan anak petani.<sup>8</sup>

### ***Polyunsaturated fatty acid***

*Polyunsaturated fatty acid* merupakan komponen asam lemak yang terdiri dari famili omega-3 dan omega-6. Famili omega-3 terdiri dari beberapa asam lemak utama yaitu *Alpha-linolenic acid* (ALA), *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA). Famili omega-6 terdiri dari *linoleic acid* (LA), dan *arachidonic acid* (AA). Omega-3 memiliki efek antiinflamasi sedangkan omega-6 memiliki efek inflamasi, sehingga peningkatan kadar omega-6 dalam tubuh akan memicu terjadinya kondisi inflamasi sistemik kronis ringan.<sup>9</sup> Konsumsi omega-3 akan menghambat *signaling* pada TLR4 dan meningkatkan produksi sitokin IL-1, IL-6 dan TNF $\alpha$  sehingga risiko alergi menjadi berkurang. Sebaliknya, konsumsi lemak jenuh dan omega-6 memicu proses inflamasi pada TLR4 sehingga risiko alergi menjadi semakin meningkat. Suplementasi PUFA selama masa kehamilan menurunkan resiko alergi pada masa bayi, tetapi efek tersebut tidak ditemukan jika suplementasi PUFA diberikan pada masa anak.<sup>6</sup>

Suplementasi omega-3 menyebabkan perubahan pada mekanisme epigenetik berupa hipometilasi global

DNA pada sel darah putih dan hipermetilasi pada gen-gen yang berperan dalam inflamasi. Konsumsi omega-3 selama kehamilan menyebabkan perubahan pola metilasi DNA pada gen yang mengatur sistem imun, dan ditemukan peningkatan asetilasi histon H3 pada *promoter* gen PRKCZ yang mengkode enzim *t cell protein kinase*, penurunan asetilasi histon H3 pada *promoter* gen TBX21 (*Th1 transcription factor*) dan penurunan asetilasi histon H3/H4 pada *promoter* IL-13 (sitokin Th1). Konsumsi minyak zaitun (omega-3) selama kehamilan berhubungan bermakna dengan peningkatan asetilasi H3 pada gen FOXP3, IL-10 dan IL-17. Hasil-hasil penelitian ini memperkuat bukti bahwa konsumsi omega-3 selama kehamilan berhubungan dengan kondisi toleransi pada anak.<sup>3</sup>

### **Short chain fatty acid**

*Short chain fatty acid* (SCFA) adalah asam lemak yang hanya memiliki 1-6 gugus karbon, berasal dari hasil fermentasi oligosakarida dan polisakarida oleh bakteri *saccharolytic* yang berkoloni pada saluran cerna. Salah satu peran SCFA adalah sebagai regulator epigenetik. Asam butirat, propionat dan asetat merupakan SCFA yang paling banyak diproduksi pada saluran cerna. Asam butirat diserap di colon proksimal dan distal melalui mekanisme difusi pasif dan transport aktif. Selain berperan dalam absorpsi elektrolit pada usus besar, butirat juga berperan memelihara integritas mukosa serta menstimulasi respon imun. Gangguan pada mikrobiota usus akan memengaruhi produksi dan fungsi asam butirat, dan selanjutnya memengaruhi respon imun. Asam butirat dan SCFA lainnya berperan sebagai *inhibitor histone deacetylase* (HDAC) dan meningkatkan ketersediaan *histone acetyl transferase* (HAT) sehingga terjadi peningkatan asetilasi histon pada FOXP3. Penelitian yang dilakukan pada hewan percobaan menunjukkan bahwa terapi asam butirat pada kasus alergi dapat menurunkan kadar serum IgE. Selain sebagai inhibitor deasetilasi histon, butirat dan SCFA lain juga berperan sebagai prekursor acyl-CoA yang menginduksi terjadinya modifikasi histon pada sel imun.<sup>1,10</sup>

Asam butirat juga memiliki efek regulasi terhadap berbagai sel imun seperti IL-2, eosinofil, sel mast, dan basofil. Asam butirat mengaktifkan inhibitor HDAC, meningkatkan ekspresi IL-10, IFN $\gamma$ , dan FOXP3 dengan memengaruhi metilasi DNA pada

*promoter* gen tersebut. Asam butirat dan asam lemak lain terbukti menginduksi diferensiasi Treg dengan cara meningkatkan asetilasi histon pada lokus-lokus gen yang berhubungan dengan Treg seperti PD-1, PD-L1 dan FOXP3. Asam butirat dan propionat juga meningkatkan aktivitas basofil sehingga menginduksi terjadinya proses apoptosis, pelepasan mediator inflamasi dan peningkatan ekspresi IL-13.<sup>3</sup>

### **Prebiotik dan probiotik**

Probiotik adalah mikroorganisme dalam saluran cerna yang memberikan efek menguntungkan bagi kesehatan jika diberikan dalam jumlah yang cukup, mikroorganisme tersebut umumnya berupa spesies *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, dan *Escherichia*, sedangkan prebiotik berasal dari *non-digestible dietary fiber* dari makanan yang dikonsumsi sehari-hari. Prebiotik menstimulasi pertumbuhan dan aktivitas beberapa jenis mikrobiota pada kolon terutama *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Mikrobiota pada saluran cerna berperan penting terhadap maturasi sistem imun khususnya pada tahap toleransi melalui pengaruhnya terhadap keseimbangan sel Th1, Th2, Th 17 dan Treg. Komposisi mikrobiota dipengaruhi oleh komponen diet yang akan membantu proses pembentukan mikrobiom beserta komposisinya. Mikrobiota ibu dapat ditransmisikan kepada janin di uterus selama kehamilan dan ditransmisikan kepada bayi melalui jalan lahir selama proses persalinan, selama menyusui maupun saat kontak langsung dengan ibu selama perawatan bayi.

Suplementasi makanan tertentu dapat menimbulkan perubahan kondisi dan komposisi pada mikrobiota usus. Sama seperti suplementasi PUFA, pemberian suplementasi prebiotik, probiotik maupun sinbiotik selama masa kehamilan dan masa menyusui dapat menurunkan kejadian alergi pada masa bayi. Suplementasi prebiotik dan probiotik selama masa kehamilan memengaruhi komposisi ASI dan mencegah resiko alergi pada bayi.<sup>6</sup>

Penelitian mengenai penambahan *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) pada susu hidrolisat terhadap anak penderita alergi susu sapi menunjukkan perbedaan bermakna pada metilasi gen Th1 dan Th2. Terdapat peningkatan demetilasi pada FOXP3, IL-4 dan IL-5 serta penurunan metilasi pada IL-10 dan IFN $\gamma$  pada anak yang diberikan susu hidrolisat dengan penambahan

LGG. Selain itu, ditemukan peningkatan ekspresi pada miR-155, miR-128 dan miR-193a. Sejumlah perubahan epigenetik ini memicu terjadinya toleransi terhadap susu sapi.<sup>11,12</sup>

## Vitamin D

Vitamin D merupakan nutrisi esensial yang berfungsi untuk menjaga homeostasis beberapa fungsi penting pada makhluk hidup, terutama pada proses absorpsi kalsium dan fosfat dan pada proses imunitas. Vitamin D aktif disintesis dari provitamin D1 dan provitamin D3. Provitamin D1 berasal dari berbagai sumber makanan dan suplemen makanan, sedangkan provitamin D3 berasal dari paparan sinar matahari sinar UVB terhadap *7-dehydrocholesterol* yang ada pada kulit. Selanjutnya vitamin D dimetabolisme di hati menjadi *25-hydroxyvitamin D* (25(OH)D3) yang kemudian akan dikonversi lagi menjadi bentuk aktif vitamin D yaitu *1,25-dihydroxyvitamin D* (1,25(OH)2D). Vitamin D dalam bentuk aktif dapat ditemukan di sejumlah jaringan dan sel.<sup>1</sup> Kekurangan vitamin D berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit alergi seperti dermatitis atopi dan alergi makanan, namun kadar vitamin D yang berlebihan dalam tubuh juga memiliki efek negatif. Penelitian meta analisis yang dilakukan Rosendahl dkk<sup>13</sup> menyatakan bahwa pemberian suplementasi vitamin D dosis tinggi akan meningkatkan risiko alergi susu sapi.

Peran vitamin D dalam menyebabkan alergi makanan dapat terjadi pada tingkat seluler, molekuler, genetik, dan epigenetik. Pada tingkat seluler dan molekuler, bentuk aktif vitamin D memiliki efek langsung maupun tidak langsung terhadap fungsi sel imun termasuk sel T, sel dendritik dan Treg. Pada tingkat genetik, vitamin D berikatan dengan vitamin D reseptor (VDR) yang berada di dalam sel T dan *antigen presenting cell* (APC) untuk selanjutnya memodulasi gen-gen lain yang terlibat dalam respon imun yaitu IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  dan IL-10. Peran vitamin D dalam memodulasi terjadinya alergi makanan masih belum diketahui dengan pasti. Junge dkk<sup>14</sup> mempelajari hubungan antara *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) dan kadar vitamin D dalam tali pusat saat lahir, dilaporkan bahwa tingginya kadar 25(OH)D3 berkorelasi dengan rendahnya tingkat metilasi pada daerah TSLP yang mengakibatkan meningkatnya ekspresi gen TSLP. Secara tidak langsung,

metilasi dan represi pada beberapa sel yang berkaitan dengan fungsi dan metabolisme vitamin D, seperti VDR, CYP2R1 dan CYP24A1 dapat menginduksi terjadinya alergi makanan. Gen-gen ini sangat mudah mengalami metilasi karena kaya akan *cytosine-guanine islands*.<sup>15</sup>

Suplementasi vitamin D pada masa kehamilan dan menyusui memengaruhi metilasi DNA, baik pada ibu maupun bayi, tetapi tidak ditemukan adanya efek biologis baik jangka pendek maupun jangka panjang. Kekurangan vitamin D pada masa kehamilan terbukti mengganggu keseimbangan Th1 dan Th2, menurunkan produksi IFN $\gamma$  melalui metilasi DNA. Peran penting vitamin D terhadap metilasi DNA terlihat jelas pada proses regulasi sel Treg. Kadar normal Treg tergantung pada metilasi FOXP3, adanya perubahan metilasi pada FOXP3 dapat menurunkan ataupun meningkatkan kadar Treg. Defisiensi vitamin D akan menyebabkan perubahan pola metilasi FOXP3 sehingga berdampak pada penurunan kadar Treg dan dengan demikian terjadi peningkatan resiko alergi makanan. Namun sebaliknya, penelitian lain melaporkan terdapat korelasi negatif antara vitamin D dan Treg, yang menyatakan bahwa tingginya kadar vitamin D justru akan menyebabkan metilasi pada FOXP3 dan meningkatkan resiko alergi makanan. Dengan adanya perbedaan hasil penelitian ini, maka masih dibutuhkan penelitian-penelitian lanjutan untuk mengetahui peran vitamin D terhadap mekanisme sensitisasi dan toleransi alergi makanan.<sup>1</sup>

## Asam folat

Asam folat merupakan donor kelompok metil pada jalur metabolik dan memengaruhi metilasi DNA pada kelompok gen tertentu yang berperan dalam proses perkembangan dan fungsi imunologi.<sup>16</sup> Masih terdapat perbedaan hasil penelitian mengenai hubungan antara status asam folat ibu dan kejadian alergi pada anak yang dilahirkan. Satu penelitian menyebutkan bahwa konsumsi asam folat dosis tinggi (>0,4 mg/hari) dapat meningkatkan resiko alergi pada anak. Sebaliknya, penelitian lain menyebutkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara tingginya kadar asam folat dalam darah ibu (>1.369 nmol/L) dengan kejadian alergi pada anak. Suatu penelitian case control melaporkan bahwa tingginya kadar asam folat yang tidak dimetabolisme pada saat lahir berhubungan erat dengan kejadian alergi pada anak.<sup>1,3</sup> Penelitian yang dilakukan Ye dkk<sup>17</sup>

melaporkan bahwa kadar folat yang tinggi pada ibu berhubungan dengan kejadian dermatitis atopi pada anak pada usia 6 bulan, sehingga sangat penting menjaga kadar folat pada ibu terutama pada masa konsepsi sampai masa awal kehamilan.

## Kesimpulan

Mekanisme epigenetik berperan penting pada alergi susu sapi, berbagai faktor lingkungan terutama asupan nutrisi ibu selama hamil dan menyusui, proses persalinan, praktek pemberian makan pada bayi dan anak serta efek paparan terhadap lingkungan khususnya lingkungan peternakan (*farm effect*) telah terbukti menyebabkan perubahan epigenetik pada tingkat molekuler berupa perubahan pola metilasi DNA, modifikasi histon maupun melalui aktivasi *noncoding* RNA (miRNA) sehingga menyebabkan peningkatan resiko alergi. Interaksi antara faktor genetik, lingkungan serta epigenetik dalam menyebabkan alergi susu sapi masih belum bisa dijelaskan secara pasti, dan berbagai hasil penelitian yang berkaitan dengan alergi susu sapi masih memberikan hasil yang kontradiktif sehingga tentu saja masih dibutuhkan penelitian-penelitian lebih lanjut.

## Daftar pustaka

1. Cañas JA, Núñez R, Cruz-amaya A, dkk. Epigenetics in food allergy and immunomodulation. *Nutrients* 2021;13:1-12. Doi:10.3390/nu13124345
2. Potaczek DP, Harb H, Michel S, Alhamwe BA, Renz H, Tost J. Epigenetics and allergy: From basic mechanisms to clinical applications. *Epigenomics* 2017;9:539-71. Doi:10.2217/epi-2016-0162
3. Yang F, Zhang X, Xie Y, dkk. The pathogenesis of food allergy and protection offered by dietary compounds from the perspective of epigenetics. *J Nutr Biochem* 2024;128:109593. Doi:10.1016/j.jnutbio.2024.109593
4. Paparo L, Nocerino R, Cosenza L, dkk. Epigenetic features of FoxP3 in children with cow's milk allergy. *Clin Epigenetics* 2016;8:4-9. Doi:10.1186/s13148-016-0252-z
5. Perdijk O, van Splunter M, Savelkoul HFJ, Brugman S, van Neerven RJJ. Cow's milk and immune function in the respiratory tract: Potential mechanisms. *Front Immunol* 2018;9. Doi:10.3389/fimmu.2018.00143
6. Esch BCAM va., Porbahaie M, Abbring S, dkk. The impact of milk and its components on epigenetic programming of immune function in early life and beyond: implications for allergy and asthma. *Front Immunol* 2020;11:1-14. Doi:10.3389/fimmu.2020.02141
7. Slaats GGG, Reinius LE, Alm J, Kere J, Scheynius A, Joerink M. DNA methylation levels within the CD14 promoter region are lower in placentas of mothers living on a farm. *Allergy* 2012;67:895-903. Doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02831.x
8. Michel S, Busato F, Genuneit J, dkk. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy* 2013;68:355-364. Doi:10.1111/all.12097
9. Wysocza T. Polyunsaturated Fatty acids and their potential therapeutic role in cardiovascular system disorders — a review. *Published online* 2018:1-21. Doi:10.3390/nu10101561
10. Vonk MM, Blokhuis BRJ, Diks MAP, dkk. Butyrate enhances desensitization induced by oral immunotherapy in cow's milk allergic mice. *Mediators Inflamm* 2019;2019. Doi:10.1155/2019/9062537
11. Paparo L, Nocerino R, Bruno C, dkk. Randomized controlled trial on the influence of dietary intervention on epigenetic mechanisms in children with cow's milk allergy: the EPICMA study. *Sci Rep* 2019;9:1-10. Doi:10.1038/s41598-019-38738-w
12. Chong HY, Tan LTH, Law JWF, dkk. Exploring the potential of human milk and formula milk on infants' gut and health. *Nutrients* 2022;14. Doi:10.3390/nu14173554
13. Rosendahl J, Pelkonen AS, Helve O, dkk. High-Dose Vitamin D Supplementation Does Not Prevent Allergic Sensitization of Infants. *J Pediatr* 2019;209:139-45.e1. Doi:10.1016/j.jpeds.2019.02.021
14. Junge KM, Bauer T, Geissler S, dkk. Increased vitamin D levels at birth and in early infancy increase offspring allergy risk-evidence for involvement of epigenetic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:610-13. Doi:10.1016/j.jaci.2015.06.040
15. Giannetti A, Bernardini L, Cangemi J, Gallucci M, Masetti R, Ricci G. Role of vitamin D in prevention of food allergy in infants. *Front Pediatr* 2020;8:1-9. Doi:10.3389/fped.2020.00447
16. Tuokkola J, Luukkainen P, Kaila M, dkk. Maternal dietary folate, folic acid and Vitamin D intakes during pregnancy and lactation and the risk of cows' milk allergy in the offspring. *Br J Nutr* 2016;116:710-18. Doi:10.1017/S0007114516002464
17. Ye Y, Dou LM, Zhang Y, dkk. Maternal periconceptional folate status and infant atopic dermatitis: A prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:137-45. Doi:10.1111/pai.13321